

El zinc y el cobre en nutrición infantil

Síntesis Temática

Introducción

El zinc

Absorción y biodisponibilidad

Metabolismo

Evaluación del estado nutricional

Utilidad epidemiológica del zinc sérico

Fuentes dietéticas

Requerimientos y recomendaciones

Requerimiento basales y normativos

Recomendaciones nutricionales

Límite superior de ingesta

Ingesta alimentaria en Argentina

Alimentos complementarios e ingesta

Deficiencia

El cobre

Biodisponibilidad y absorción del cobre

Diagnóstico del estado nutricional

Síndrome de Menkes

Cobre y Enfermedad cardiovascular

Efectos de la deficiencia en el embarazo

Cuadro clínico que predisponen al exceso de cobre

Manifestaciones clínicas de la deficiencia

Enfermedades en que la deficiencia debe ser sospechada

Referencias y Bibliografía

Introducción

Si una planta crece en tierra deficiente en selenio el color de sus hojas se tornará más pálido, su tallo débil y finalmente se secará. Si la misma planta crece en un ambiente pobre en zinc, probablemente la única manifestación de la deficiencia será su menor tamaño y si la deficiencia es severa simplemente no podrá crecer. Si se analiza la concentración tisular de selenio en la planta del primer ejemplo se encontrará que estará disminuida mientras la de zinc en el segundo caso permanece normal. El

selenio es un ejemplo de las deficiencias denominadas de tipo I por Micchael Golden mientras que el zinc representa el comportamiento de las deficiencias del tipo II.

Las deficiencias de Tipo I comprometen funciones tisulares importantes y solamente en sus estadios más avanzados ponen en riesgo el crecimiento del organismo. En este tipo de deficiencias las manifestaciones bioquímicas suelen ser floridas y paradójicamente el crecimiento las pone en mayor evidencia. Probablemente el ejemplo más conocido sea el de la deficiencia de hierro pero con este mismo comportamiento deben considerarse a la mayoría de las vitaminas y micronutrientes. Por el contrario, otros nutrientes igualmente esenciales son además críticos para el crecimiento celular porque conforman estructuras vitales sin las cuales el proceso del crecimiento simplemente se detiene. En estas condiciones la única (o por lo menos la más importante) manifestación de la deficiencia es la disminución de la velocidad de crecimiento. Por esta razón, estas carencias afectan especialmente a los grupos biológicos con mayor necesidad de formar tejidos (lactantes, embarazo, lactancia, recuperación nutricional). Energía, proteína, aminoácidos esenciales, sodio, fósforo y potasio son ejemplos de nutrientes que ocasionan carencias que se expresan en un modelo del tipo II. En sus manifestaciones iniciales, a pesar de detener el crecimiento, la composición tisular suele ser normal y la valoración bioquímica de la deficiencia suele ser difícil. Precisamente en este grupo se encuentra el zinc.

En los últimos años ha aparecido mayor evidencia que demuestra la importancia de la deficiencia de micronutrientes ya sea comprometiendo la inmunidad, aumentando el riesgo de infecciones o de sus complicaciones, comprometiendo el desarrollo intelectual, la capacidad física. La alteración del crecimiento y la menor expresión del potencial de desarrollo suelen ser una consecuencia de la deficiencia per se o de las morbilidades condicionadas por la mala alimentación.

Por esta razón es que hemos querido dedicar este número del Boletín CESNI a abordar estos dos micronutrientes que aunque tienen diferente prevalencia epidemiológica y modelo carencial, nos permitirán ilustrar la importancia de los micronutrientes en nutrición infantil.

El Zinc

Esteban Carmuega

El zinc es un constituyente esencial de las células del reino animal y del vegetal. Ya sea porque forma parte de numerosas metaloenzimas de distribución universal; porque estabiliza la membrana de estructuras celulares y subcelulares como porque participa en procesos más complejos como el metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, el zinc es un micronutriente de crucial importancia durante el crecimiento y desarrollo infantil.

Hace más de 60 años que se conoce la esencialidad del zinc para el crecimiento de las plantas y unos pocos años más tarde comienzan a aparecer las primeras citas bibliográficas sobre su importancia para el hombre.

Aunque los indicadores de su estado nutricional suelen ser difíciles de obtener y de baja sensibilidad, existe consenso en aceptar que su deficiencia está generalizada especialmente en los niños del mundo en desarrollo y que contribuye a explicar –al menos parcialmente– el retraso de crecimiento que afecta a las poblaciones de nuestro país y del resto de Latinoamérica en general.

Pero además del crecimiento, la deficiencia de zinc disminuye la inmunocompetencia, aumenta el riesgo a las infecciones, los procesos de cicatrización, el peso de nacimiento y la salud de la mujer embarazada y existe una fuerte evidencia acerca de la afectación del normal desarrollo motor y cognitivo. En forma similar a lo que sucede con el hierro, la biodisponibilidad del zinc es un factor tan importante como su concentración en la dieta. Las más importantes fuentes alimentarias de zinc y de mayor biodisponibilidad son los alimentos de origen animal. Lamentablemente, como se verá luego, estos alimentos suelen ser de tardía incorporación en el período de alimentación complementaria lo que expone a los niños pequeños y preescolares a su deficiencia la que puede comprometer en forma irreversible el potencial de crecimiento. En los hogares más pobres donde el saneamiento ambiental suele ser más deficiente la prevalencia de diarrea es mayor contribuyendo a la pérdida intestinal de zinc el que a su vez compromete las defensas y expone a los niños a un nuevo ciclo de infección.

Absorción y biodisponibilidad del zinc

La comprensión de la absorción y los distintos compartimentos corporales del zinc ha sido posible en la última década gracias a la utilización de isóto-

pos estables. Existen 5 isótopos de zinc, 3 de los cuales ^{67}Zn , ^{68}Zn y ^{70}Zn se encuentran presentes en concentraciones tan bajas como para permitir su enriquecimiento artificial. Aunque un fuerte limitante de los estudios con esta técnica es el costo de los trazadores su implementación en los últimos años han permitido una más clara comprensión de la absorción, retención, y excreción del zinc del organismo así como la estimación del *turn over* de los distintos compartimentos en los cuales se desplaza.

Existe una relación inversa entre la situación nutricional de zinc y la absorción intestinal. El coeficiente de absorción de zinc varía entre 5 y 95% dependiendo de que las reservas tisulares están deplecionadas. En forma similar a lo que sucede con el hierro, la biodisponibilidad del zinc está determinada por su interacción con otros componentes de la dieta y su situación nutricional. En este sentido, el intestino juega un papel central en la regulación de la homeostasis del zinc corporal mediante dos mecanismos: a) regulando la absorción del zinc y b) modulando la cantidad de zinc volcado en la luz intestinal. Ambos procesos pueden ser afectados por la composición de la dieta que puede inhibir la absorción del zinc exógeno y/o la reabsorción del zinc endógeno volcado a la luz intestinal. A su vez, estos procesos pueden estar fuertemente influenciados por enfermedades del tracto digestivo como los síndromes de malabsorción o la diarrea.

Luego de cada comida, se segrega una gran cantidad de zinc a la luz intestinal el cual debe ser reabsorbido juntamente con el zinc exógeno para mantener la homeostasis corporal. No se sabe si los sitios anatómicos de reabsorción del zinc endógeno y de absorción del exógeno son los mismos o si existe un cierto gradiente funcional a lo largo del tubo intestinal, pero ambos fenómenos ocurren activamente en el intestino delgado. La diferencia neta entre el zinc absorbido y el zinc segregado es medida en materia fecal y de la diferencia con el valor de ingesta surge el coeficiente de absorción aparente de zinc. Puede comprenderse como este valor de balance aparente no es un buen indicador de la situación homeostática aunque si pueda ser utilizado para la estimación de los requerimientos nutricionales.

La conservación del zinc endógeno pareciera ser el principal factor mediante el cual el organismo se adapta a la baja ingesta de zinc. Por esta razón, la fracción de excreción de zinc endógeno es menor en las personas con una ingesta crónicamente deficiente y ha sido propuesto como un indicador de la situación nutricional. Si bien este mecanismo homeostático es relativamente eficiente en ciertas

condiciones como la diarrea o la enfermedad fibroquística que se caracterizan por tener pérdidas fecales aumentadas de zinc el balance se hace rápidamente negativo.

Estudios de perfusión en intestino humano sugieren que la absorción de zinc está mediada por *carriers* los cuales no se saturarían bajo condiciones fisiológicas pero que cuando la cantidad de zinc excede 4-5 mg por comida se limitaría la absorción.

Numerosos factores afectan la biodisponibilidad del zinc como por ejemplo la ingesta de proteínas, calcio y fibra. Sin lugar a dudas, el factor dietético más relevante que interfiere en la absorción del zinc es la concentración de fitatos. En forma similar a lo que sucede con la biodisponibilidad del hierro, un valor límite a partir del cual se comienza a comprometer la absorción y aun muy bajas concentraciones de fitatos en los alimentos disminuyen la biodisponibilidad del zinc. Con una relación molar entre fitatos y zinc de 15:1 la biodisponibilidad de zinc se ve severamente comprometida.

El ácido fítico o fosfato de mioinositol se encuentra en diversas formas químicas que tienen distinta afinidad por el zinc. Los compuestos de mayor peso molecular como el hexa y penta fosfato de mioinositol son más potentes que los de menor peso molecular como los mono y di fosfatos. Por esta razón, es importante realizar la discriminación cromatográfica (por HPLC) del tipo de fitatos de la dieta para estimar con mayor precisión la biodisponibilidad del zinc alimentario.

Sin embargo el efecto inhibitorio de los fitatos pareciera ser más complejo que simplemente la formación de complejos de fitato de zinc porque cuando se administra en forma aislada fitato de zinc el mismo es absorbido. Se sabe que el calcio juega un papel central en la formación de fitato cálcico de zinc, compuesto insoluble de muy baja biodisponibilidad. Por esta razón se ha postulado utilizar la ecuación $(\text{mMol Ca} \times \text{mMol Fitato}) / \text{Zn}$ para evaluar el riesgo de que el zinc alimentario tenga una baja biodisponibilidad. Valores superiores a 150 mMol/1000 Kcal indican que el zinc de la dieta es muy poco disponible. Afortunadamente, la concentración de calcio en los vegetales ricos en fitatos suele ser baja aunque en las dietas ovo-lácteo-vegetarianas y en las tortillas de maíz que se ablandan con lejía de calcio esta interacción entre los fitatos y el calcio se hace más ostensible.

Otro factor de importancia que influye la biodisponibilidad del zinc es la fermentación de los cereales, los procedimientos de cocción y tratamientos

Cuadro 1

Factores que modifican la absorción y la biodisponibilidad del zinc

Factores que aumentan	Factores que disminuyen
Zinc corporal bajo	Fitatos
Pobre ingesta de zinc	Fibra
Aminoácidos	Cationes
Acidos orgánicos	Hierro
Proteína animal	Calcio
Fermentación/germinación	Proteína intestinal no digerida

enzimáticos que al disminuir el peso molecular de los fitatos limitan su potencia como antinutriente. Por esta razón no es suficiente simplemente con considerar la concentración de zinc, calcio y fitatos sino que es importante saber si los vegetales son fermentados, como en muchas preparaciones regionales o germinados, como por ejemplo sucede en los brotes de soja.

Aunque se carece de mayor información, ciertas formas de fibra ejercerían un similar efecto de potenciación que el calcio pero como la mayor parte de las dietas ricas en fitatos son ricas en fibra es más difícil cuantificar la magnitud del efecto de cada componente.

Se sabe que existe un cierto antagonismo entre la absorción de zinc y de hierro. Se sabe también que este antagonismo es dependiente del compuesto de hierro utilizado. Por ejemplo, en dietas ricas en hierro heme no existe interferencia alguna mientras que la suplementación con hierro en forma acuosa podría interferir en la absorción del zinc, especialmente si se agrega vitamina C o si el contenido de fitatos de la dieta es elevado. Algo similar se ha demostrado con las dietas ricas en cadmio.

Por el contrario la presencia de aminoácidos, e hidroxácidos que actúan como ligandos del zinc mejoran su absorción. Una dieta rica en compuestos de origen animal incrementa la absorción de zinc aun en presencia de una elevada concentración de fitatos.

Metabolismo de zinc

El zinc se encuentra en prácticamente todos los tejidos y fluidos corporales. El contenido total de zinc de un individuo adulto es aproximadamente 2 g y el tejido magro contiene una cantidad promedio

de 30 mg/Kg de tejido. El 60% del zinc se encuentra en el músculo esquelético y 30% en el hueso. No existe un depósito de zinc propiamente dicho pero en los procesos catabólicos con movilización de tejido muscular y óseo se vuelca a circulación una significativa proporción de zinc.

El zinc sale del organismo por tres vías: el intestino, la piel y la orina. Lejos, la más importante es la vía intestinal la cual puede variar de 0.5 a 3 mg/día. La secreción prostática contiene la más elevada concentración de zinc y en término medio cada eyaculación significa una pérdida de alrededor de 1 mg de zinc.

Durante los episodios de infección o de enfermedad aguda se inducen localmente metalotioneínas con una vida media muy corta que promueven la redistribución del zinc corporal. Durante la infección el zinc plasmático disminuye como parte de los cambios ocasionados por la interleukina A1 que condiciona hipoferremia, hipercupremia, y una elevación de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, alfa 1 antitripsina, alfa 1 glicoproteína, y haptoglobina). LA IL-A1 estimula la secreción de IL-6 y de glucocorticoides que estimulan al hígado a sintetizar metalotioneínas que promueven el ingreso de zinc en hígado, timo y médula ósea disminuyendo la captación en intestino, piel y hueso¹.

El zinc se transporta en plasma unido principalmente a la albúmina y en menor medida a las alfa2 macroglobulinas y algunos oligopéptidos. Por esta razón, su concentración plasmática varía en la infección, el estrés, la cirugía, el ejercicio físico extenuante y las enfermedades intestinales que cursan con malabsorción o diarrea.

Evaluación del Estado nutricional en zinc

A pesar de que se han publicado numerosos indicadores bioquímicos la pobre sensibilidad de los instrumentos para valoración del estado nutricional de zinc es una de las principales dificultades para la investigación de este micronutriente

El más extendido y sencillo indicador es la determinación de la concentración de zinc en el suero mediante espectrofotometría de llama en muestras de suero obtenidas en condiciones de mínima contaminación. Los valores de referencia son similares entre adultos y niños. La mayor parte de las series tienen valores que oscilan entre 65 +/- 8 hasta 110 +/- 48 µg/dl y no existen diferencias significativas entre los niños alimentados con fórmula o con pecho.

Aunque el zinc plasmático puede disminuir como

consecuencia de una menor ingesta, en condiciones de movilización de músculo o de tejido óseo los valores séricos suelen aumentar aun a pesar de la depleción mientras que por el contrario en los episodios de estrés o luego de las comidas los valores pueden disminuir. Como resultado de estas variaciones y del ciclo circadiano, el zinc sérico tiene una gran variabilidad intraindividual. Por esta razón la concentración sérica de zinc es un muy mal indicador de la situación nutricional de zinc de un individuo aunque se ha postulado que como indicador global de la situación de poblacional podría tener alguna utilidad. La determinación del zinc eritrocitario -contenido principalmente en la anhidrasa carbónica- es un mejor indicador que el zinc sérico porque refleja cambios crónicos en la situación de zinc. El zinc en polimorfonucleares es también un buen indicador de los cambios crónicos sin embargo presenta las dificultades técnicas inherentes al fraccionamiento de los leucocitos.

La concentración de ciertas enzimas que son estrechamente dependientes del zinc, como por ejemplo la fosfatasa alcalina ha sido utilizada como un indicador nutricional pero lamentablemente suele ser muy poco específica. La concentración de zinc en el cabello también ha sido utilizada con cierta frecuencia a pesar de que es extremadamente variable y un pobre indicador de la situación nutricional de zinc.

Probablemente uno de los mejores indicadores sea la concentración eritrocitaria de metalotioneínas analizada en forma conjunta con el zinc eritrocitario porque permite diferenciar la disminución de zinc de causa nutricional que cursa con metalotioneínas bajas de la disminución ocasionada por otras causas como desplazamiento de zinc entre los distintos compartimentos corporales que cursan con metalotioneínas normales o elevadas.

Se han postulado como indicadores funcionales de la deficiencia de zinc, la pérdida de la discriminación gustativa así como la más tardía adaptación a la oscuridad. Sin embargo, estos indicadores funcionales además de ser técnicamente muy difíciles de evaluar carecen de especificidad por que pueden reflejar otras carencias de micronutrientes. Por el contrario un indicador funcional de importancia clínica es la objetivización del aumento del apetito y de la velocidad de crecimiento consecutiva a la suplementación con zinc en individuos deficientes. Ante la sospecha clínica de deficiencia de zinc la repuesta clínica a la suplementación suele aparecer muy rápidamente en niños con inapetencia y retraso de crecimiento a causa de una dieta restringida en zinc.

Utilidad epidemiológica del zinc sérico

Se ha visto que es muy difícil evaluar la situación nutricional de deprivación moderada en un solo individuo sin embargo, desde una perspectiva epidemiológica la determinación del zinc sérico es el único indicador disponible y por lo tanto merece algunos comentarios metodológicos para su obtención e interpretación.

Como la cantidad de zinc que se encuentra en el plasma es menos del dos por mil del total del zinc corporal y su concentración en músculo e hígado es alrededor de 50 veces mayor es natural comprender que pequeñas variaciones entre estos compartimentos modifiquen en forma significativa la concentración sérica de zinc. Sin embargo, en forma similar al razonamiento metodológico que justifica la utilización de recordatorios de 24 hs, a pesar de no ser un eficiente indicador de la situación nutricional individual permite comparar grupos poblacionales. En este caso, además del resguardo de las situaciones fisiológicas ya mencionadas (ayuno, hora del día, infección, estrés) es necesario guardar ciertos recaudos técnicos para

que pueda ser utilizado como un indicador nutricional poblacional. En primer lugar, como el zinc varía con la situación postprandial, las infecciones, la hora del día, el estrés y el ejercicio estas condiciones deberían ser estandarizadas en una encuesta. En segundo lugar, el suero debe ser separado inmediatamente para evitar la salida del zinc intracelular de eritrocitos y leucocitos. Las muestras hidrolizadas u obtenidas de sueros que han permanecido horas hasta su fraccionamiento dan valores superiores a los reales. Una fuente de error considerable es la utilización de jeringas, agujas, tubos y otros insumos contaminados con zinc los cuales deben ser examinados en cada partida para certificar la ausencia de contaminación en todo el material utilizado durante el almacenamiento y procesamiento de las muestras.

Con estos recaudos puede considerarse que el zinc plasmático es un buen indicador epidemiológico de la situación nutricional de un grupo de individuos. En un reciente meta-análisis del efecto de la suplementación con zinc sobre el crecimiento el más importante factor aislado fue el valor inicial de la concentración sérica de zinc².

Cuadro 2

Contenido de zinc de los principales grupos de alimentos

Alimento	mg/kg crudo Peso húmedo	mg/g Proteína	mg 1000 Kal
Grano entero – pan integral-			
Arroz no pulido	30-50	0.2-0.4	2-4
Legumbres	25-35	0.1-0.2	2-3
Arroz pulido–cereal	10-12	0.2-0.3	1-2
Trigo	8-10	< 0.1	<1
Raíces, tubérculos	3-5	0.1-0.2	<1
Coco	5	0.1-0.2	<0.5
Leche	3-5	0.1	1-2
Queso	30-40	0.2	2-4
Carne roja magra	40-50	0.2-0.3	8-10
Carne roja grasa	10-15	0.1	<0.5
Cerdo magro	20-30	0.1	3-5
Cerdo graso	4-5	<0.1	<0.5
Pollo	7-20	<0.1	<1-3
Pescado	3-5	<0.1	= 1

Fuentes dietéticas de zinc

El zinc de la leche humana se absorbe muy bien, más del 80% mientras que el zinc de las fórmulas lácteas alcanza a 30% mientras que en las basadas en soja es de 15%.

Requerimientos de zinc

Requerimiento basales

Es importante considerar la diferencia entre requerimientos "normativos" y "basales" de zinc. Los requerimientos basales representan el nivel de inges-

Cuadro 3

ta a partir del cual su disminución ocasiona cambios en la concentración plasmática y/o tisular mientras que los requerimientos normativos representan la cantidad necesaria para mantener una situación nutricional normal.

En adultos se ha estimado el requerimiento mediante el método factorial (es decir la sumatoria de las pérdidas) las cuales suelen ser difíciles de evaluar en las personas crónicamente adaptadas a una dieta baja en zinc. Recién varias semanas más tarde que una persona disminuye la ingesta de zinc comienzan a aparecer las primeras alteraciones enzimáticas de su deficiencia. Esta capacidad de

Requerimiento (método factorial) de las necesidades de zinc a ser absorbido a distintas edades

EDAD (años)	SEXO	PESO (KG) REPRESENTATIVO	µg/kg PESO CORPORAL POR DIA			
			BASAL			NORMATIVA (TOTAL)
			CRECIMIENTO	MANTENIMIENTO	TOTAL	
0-0.25	F	5	40 ^B	120	160	(224) ^C
0-0.25	M	5	40 ^B	140	180	(252) ^C
0.25-0.5	M+F	7	28.6 ^B	42.9	71.5	(100) ^C
0.5-1	F+M	9	33.3 ^B	33.3	66.6	93.2
1.3	F+M	12	32.8	16.4	49.2	68.9
3-6	F+M	17	29.1	11.6	40.7	57.0
6-10	F+M	25	24.0	8.0	32.0	44.8
10-12	F	37	18.9	5.4	24.3	34.0
12-15	F	48	16.7	6.3	23.0	32.2
15-18	F	55	14.5	5.5	20.0	28.0
18-60+	F	55	12.7	—	12.7	17.8
10-12	M	35	22.9	5.7	28.6	40.0
12-15	M	48	18.8	8.3	27.1	37.9
15-18	M	64	17.2	4.7	21.9	30.7
18-60+	M	65	15.4	—	15.4	21.6

A) Los datos de la presente Tabla no consideran la absorbabilidad del zinc alimentario ni la variabilidad de ingesta entre personas.

B) Los requerimientos de mantenimiento se asume de 20 µg/kg en lactantes alimentados exclusivamente con leche materna. El requerimiento total deberá ser corregido acorde con ello.

C) Estas estimaciones específicas son de aplicabilidad limitada. El período de 0,0 a 0,5 años se asocia con una progresiva disminución de las reservas hepáticas de zinc acumuladas durante el crecimiento fetal tardío (excepto, lógicamente, en los nacidos de pretérmino). Es cuestionable si los incrementos listados en la Tabla tengan alguna utilidad fisiopatológica, excepto cuando haya ocurrido una deficiencia de zinc en la madre durante el embarazo, interfiriendo con la acumulación de zinc en el hígado fetal.

adaptación surge gracias a una disminución de las pérdidas tanto urinarias como fecales. En condiciones normales una persona adulta pierde alrededor de 0.9 mg/día (mujeres) y 1.4 mg (hombres) de zinc diariamente. Luego de 4 semanas de una dieta carente de zinc las pérdidas fecales disminuyen a 0.3 y 0.5 mg respectivamente mientras que las pérdidas urinarias apenas si sufren una reducción de 20%.

De estas estimaciones surge que un hombre adulto requiere alrededor de 1 mg/día y una mujer adulta 0.7 mg/día para mantener un pool de zinc metabólicamente disponible.

Es decir que la provisión de zinc a estos niveles de requerimiento fisiológico basal si bien pueden mantener la homeostasis no dejan prácticamente espacio para ninguna reserva potencial que le permita afrontar las variaciones cotidianas en la ingesta de zinc. Por esta razón es que se estiman los requerimientos "normativos" que consideran además la disponibilidad de una reserva funcional que permite mantener la homeostasis ante las variaciones diarias. Es importante recordar que el zinc, a diferencia de otros nutrientes como la energía, vitamina A, D, E y K no tiene en el sentido estricto un compartimiento corporal de reserva nutricional.

Es decir que si se permite un tiempo suficiente para que ocurra el proceso de adaptación, el organismo es capaz de disminuir en su conjunto las pérdi-

das de zinc alrededor de un 40% en respuesta a una ingesta baja de zinc. Por esta razón la OMS estima que los requerimientos normativos resultan de adicionar 40% a los requerimientos basales para cada edad. Por ejemplo, un hombre adulto necesita absorber 1.4 mg de Zn para compensar las pérdidas por piel, materia fecal y orina (requerimiento basales) y si se aplica el 40% de eficiencia por adaptación la mínima cantidad de zinc diario para mantener esta reserva funcional (requerimiento normativo) representa 1.96 mg.

En el cuadro 3 se presentan las necesidades basales (considerando las pérdidas y un adicional por crecimiento) y las necesidades normativas para diferentes edades de ambos sexos.

Durante los períodos de crecimiento a estas necesidades basales es necesario adicionarles la cantidad de zinc que incorporan los tejidos para el crecimiento. Estas necesidades son mayores dependiendo de la velocidad de crecimiento. Por ejemplo, en el primer mes de vida un lactante sano requiere 175 µg/Kg/día mientras que a los 9-12 meses requiere 30 µg/kg/día de zinc. En forma similar, durante la recuperación nutricional se requiere una cantidad adicional de zinc proporcional a la velocidad de catch-up. Si no se satisface, es frecuente que aparezcan indicadores bioquímicos de la deficiencia durante la recuperación nutricional y finalmente que la magnitud de la misma se comprometa por ausencia de este nutriente crítico limitante.

Cuadro 4

Categorización de dietas de acuerdo a la biodisponibilidad de su contenido en zinc

Tipo de dieta	Factor de biodisponibilidad para req. basal	Factor de biodisponibilidad para req. normativo	Características de la dieta
Alta biodisponibilidad	55%	50%	Dietas con alimentos refinados pobres en fibra y en ácido fólico. Con una relación molar de fitatos: zinc menor que 5. Cantidad adecuada de proteína especialmente de origen animal.
Moderada biodisponibilidad	35%	30%	Dietas mixtas conteniendo proteína de origen animal. Dietas vegetarianas, ovo u ovo-lácteo vegetarianas pero sin cereales no refinados. Relación de fitatos: zinc en el rango de 5-15.
Baja Biodisponibilidad	15%	15%	Dietas ricas en alimentos no refinados, granos de cereales no fermentados o no germinados, especialmente cuando se fortifica con sales de calcio o compuestos ricos en calcio. Relación fitato: zinc mayor de 15. Dietas ricas en proteína de soja.

Cuadro 5

Valor inferior del rango de ingesta poblacional segura de zinc para satisfacer las necesidades basales y normativas a distintas edades

EDAD (años)	SEXO	PESO ASUMIDO (KG)	A. MAYOR DISPONIBILIDAD		B. MODERADA DISPONIBILIDAD		C. BAJA DISPONIBILIDAD	
			Zn $\frac{\text{basal}}{\text{plmin}}$	Zn $\frac{\text{normativa}}{\text{plmin}}$	Zn $\frac{\text{basal}}{\text{plmin}}$	Zn $\frac{\text{normativa}}{\text{plmin}}$	Zn $\frac{\text{basal}}{\text{plmin}}$	Zn $\frac{\text{normativa}}{\text{plmin}}$
0-0.25	F	5	1.2 ^b	—	3.1 ^c	—	7.1 ^e	—
0-0.25	M	5	1.3 ^b	—	3.4 ^c	— ^d	8.0 ^e	— ^d
0.25-0.5	M+F	7	0.7 ^b	—	1.9 ^c	—	4.7 ^e	—
0.5-1	M+F	9	0.8 ^b	—	—	—	—	—
0.5-1	M+F	9	2.2	3.3	3.4	5.6	8.0	11.1
1-3	M+F	12	2.1	3.3	3.4	5.5	7.9	11.0
3-6	M+F	17	2.5	3.9	3.9	6.5	9.2	12.9
6-10	M+F	25	2.9	4.5	4.6	7.5	10.7	15.0
10-12	F	37	3.3	5.0	5.1	8.4	12.0	16.8
12-15	F	48	4.0	6.1	6.3	10.3	14.7	20.6
15-18	F	55	4.0	6.2	6.3	10.2	14.6	20.6
18-60+	F	55	2.5	4.0	4.0	6.5	9.4	13.1
10-12	M	35	3.6	5.6	5.7	9.3	13.4	18.7
12-15	M	48	2.7	7.3	7.4	12.1	17.4	24.3
15-18	M	64	5.1	7.8	8.1	13.1	18.7	26.2
18-60+	M	65	3.6	5.6	5.7	9.4	13.4	18.7

a) El coeficiente de variación (CV) de las ingestas habituales de Zn se estima en 25%.

b) Niños exclusivamente amamantados; CV ingesta 12,5%; biodisponibilidad 85%.

c) Niños alimentados con fórmulas Categoría B: biodisponibilidad ajustada para fórmulas basadas en sueros de leche de vaca, y para niños parcialmente amamantados; CV 12,5%.

d) Niños alimentados con fórmulas Categoría C: biodisponibilidad aplicable a fórmulas basadas en proteína vegetal, ricas en filatos, con o sin granos enteros. CV 12,5%.

Tomado de referencia ³

Debe considerarse que por cada gramo de tejido ganado son necesarios 30 µg de zinc adicionales. Por ejemplo, un lactante de un año con un peso de 8.5 Kg (por debajo del pc 3) que se recupera de una desnutrición y que alcanza el pc 40 (10.4Kg) en dos meses tiene una velocidad de 3.7 g/kg/día requiriendo alrededor de 111 µg/kg de peso inicial por día. Si por sus pérdidas basales requiere 33 µg/kg/día (ver cuadro anexo) el total de zinc que requiere absorber diariamente asciende a 144 µg/kg/día.

Recomendaciones alimentarias

Para trasladar los requerimientos de zinc en recomendaciones es necesario considerar las distintas formas en que el zinc se encuentra en los alimentos, la interacción con otros nutrientes de la dieta y finalmente la eficiencia de la absorción que como se ha visto varía de acuerdo con el estado nutricional de zinc del organismo.

A partir de la absorción de isótopos de zinc en die-

tas experimentales es posible establecer la biodisponibilidad global del zinc de tres tipos de dieta. Estos estilos de alimentación –definidos en el cuadro 4 permiten establecer las recomendaciones alimentarias necesarias para satisfacer el aporte normativo de zinc a ser absorbido. A partir del factor de corrección de biodisponibilidad de la dieta y de las necesidades de zinc para cada edad es que se establecen en el cuadro 5 las ingestas mínimas recomendadas de zinc.

Límite superior de ingesta de zinc

El límite superior de ingesta se ha establecido como el valor en el cual el aumento en el zinc podría interferir con el metabolismo de otros nutrientes. Aunque existen pocos datos en humanos la evidencia disponible permite establecer que con ingestas de 150 mg/día comienzan a aparecer interferencias en la absorción de otros nutrientes. Estas interacciones suelen aparecer especialmente cuando la concentración o biodisponibilidad de los otros nutrientes es marginal.

Cuadro 6

Límite superior de ingesta de zinc

Edad	Sexo	Peso (Kg)	Zinc máximo (mg/día)
0.5-1	F y M	9	13
1-6	F y M	16	23
6-10	F y M	25	28
10-12	F	37	32
12-15	F	48	36
15-18	F	55	38
18-60	F	55	35
10-12	M	35	34
12-15	M	48	40
15-18	M	64	48
18-60	M	65	45
Embarazo y lactancia	F	--	35

Tomado de referencia ³

Ingesta de Zinc en Argentina

La ingesta de zinc es difícil de estimar por tres razones. La primera es común a las dificultades inherentes a toda evaluación nutricional de micronutrientes en las cuales la variación de ingesta diaria obliga a que se obtengan recordatorios de más de un día de duración. La segunda, se relaciona con la falta de datos locales sobre composición química

de zinc. La mayor parte de la información nutricional de zinc de los alimentos habitualmente consumidos en Argentina proviene de tablas extranjeras. La diferencia en la mayor parte de los alimentos no es significativa sin embargo es una causa de error que debe tomarse en consideración. La tercera y más importante dificultad es la ausencia de información de la concentración de antinutrientes que afectan su biodisponibilidad, especialmente lo que se refiere a fitatos. No solamente es necesario contar con tablas de composición de fitatos sino del tipo de fitatos luego de los procesos artesanales de preparación puesto que la fermentación y otros procedimientos utilizados en la elaboración de cereales suele modificar su peso molecular y como se ha visto, la potencia con que estos pueden disminuir la absorción de zinc.

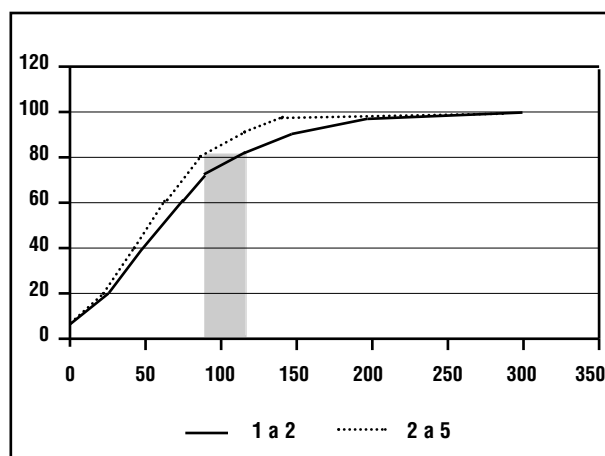
Con estas salvedades se puede observar que la ingesta poblacional de zinc en Argentina es baja, aunque no muy diferente de otros países en vías de desarrollo.

Alimentos complementarios e ingesta de zinc

Durante el primer semestre de la vida las necesidades de zinc son totalmente satisfechas por la lactancia materna. Sin embargo, a partir de los 6 meses de edad la caída en el aporte por parte de la leche de madre (alrededor de 0.6 a 0.4 mg/día) podría ser insuficiente para satisfacer las demandas del crecimiento. Como fuera comentado en el Boletín CESNI de Alimentación Complementaria las encuestas nutricionales en niños menores de dos

Figura 1

Frecuencia acumulada de ingesta de zinc en niños de Tierra del Fuego



Cuadro 7

Porcentaje del zinc aportado por cada grupo de alimentos en la Encuesta de Tierra del Fuego y en un grupo de similar edad en Estados Unidos (NHANES)

Alimento	Porcentaje aportado por		
	Lactantes	Preescolares	USA 2-5 años
Leche	38	25.7	21.1
Carne vacuna	20.7	26	17.2
Yogures y postres lácteos	6.2	6.2	1.5
Cereales fortificados	5	5.4	10.7
Cereales, legumbres y panificados	9.2	12.1	10.3
Pollo	4	5.5	5.4
Quesos	4.2	4.4	5.3
Fiambres	1	2.8	5.7
Pescado	0.3	0.2	--
Vegetales y frutas	4.3	3.8	5.7
Formulas	1.6	0	--
Bebidas	3.4	4.8	--
Huevo	1.1	1.1	1.8

Tomado y modificado de referencia ⁴

años demuestran que (tanto en Gran Buenos Aires, Tierra del Fuego y Córdoba) la incorporación de carnes y vísceras (especialmente hígado) es relativamente tardía: el 30% de los niños no había introducido carnes al 8 mes de vida mientras que la incorporación de vegetales y harinas ricas en fitatos comenzaba tempranamente.

Aunque existe cierto consenso acerca de la importancia de la fortificación alimentaria con hierro no se percibe en igual magnitud la necesidad de fortificar alimentos infantiles con zinc. Por esta razón y con pocas excepciones, gran parte de los alimentos industrializados consumidos por los niños de esta edad carecen de zinc de adecuada biodisponibilidad.

De acuerdo con el informe técnico de la OMS⁷ sobre alimentación complementaria en los países en vías de desarrollo, la cantidad de zinc a incorporar en los niños pequeños considerando la densidad calórica de la dieta varía de 0.3 a 2.6 mg de zinc

Cuadro 8

Ingesta promedio de zinc en diferentes estudios poblacionales

Lugar	Valor medio (mg/día)
Australia	13
Bélgica	15
Brasil	7.3
China	12
Reino Unido	9
USA	8.5-13
Argentina (Tierra del Fuego) lactantes	5.8
Argentina (Tierra del Fuego) preescolares	7.8

Tomado y modificado de referencia ^{5 6}

por cada 100 Kcal de la dieta dependiendo de la edad de los niños, de la cantidad de leche de madre ingerida y de las estimaciones de leche de madre y necesidades de zinc consideradas.

Cuadro 9

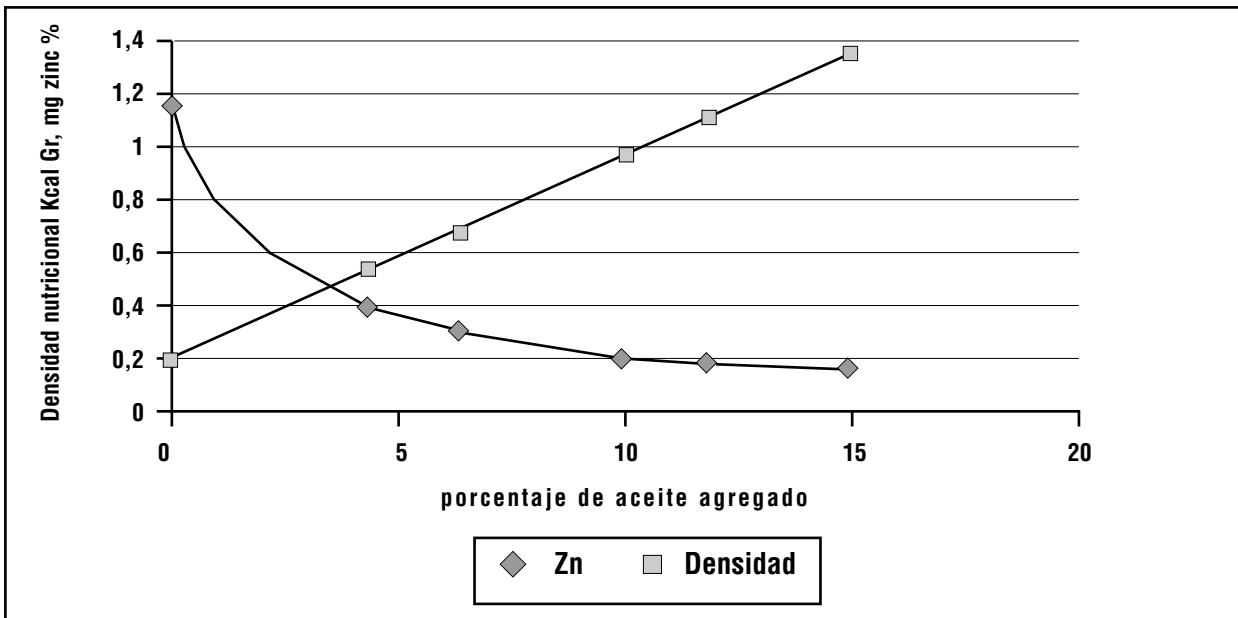
Cantidad y densidad nutricional ideal de zinc de los alimentos complementarios de acuerdo con el nivel de ingesta de leche de madre mg zinc/100Kcal

	6 a 8 meses			9 a 11 meses			12 a 23 meses		
	Baja	Me dia	Alta	Baja	Me dia	Alta	Baja	Me dia	Alta
Zinc mg/d (1)	4.6	4.2	3.8	4.7	4.3	3.8	6.3	5.8	5.4
Zinc mg/d (2)	2.5	2.2	1.9	2.6	2.3	2.1	2.7	2.4	2.1
Zinc mg%(1)	1	1.6	5.2	0.7	1	1.7	0.6	0.8	1.1
Zinc mg%(2)	0.5	0.8	2.6	0.4	0.5	0.9	0.3	0.3	0.4

(1) Estimación basada en las ingestas de leche de madre del Institute of Medicine 1991 y los requerimientos de zinc del British Department of Health.

(2) Estimación basada en la ingesta de leche de madre de Krebs y col. Y la estimación de los requerimientos de zinc de Krebs y Hambidge 1993

Figura 2

Densidad energética (Kcal/g) y nutricional de zinc (mg%Kcal) del puré de calabaza acorde al agregado de aceite


Puede estimarse que en niños que reciben leche de madre la densidad ideal de la dieta de zinc no debe ser menor de 1.5 mg% en los menores de un año y de 0.8 en el segundo año de vida.

Como se desprende del análisis de la figura 2 cuando se adiciona aceite a una papilla, en este caso de puré de calabaza, mientras que aumenta la densidad energética disminuye proporcionalmente la densidad nutricional. Si una papilla tiene una densidad nutricional de 0.8 a 1 Kcal gramo la densidad nutricional de zinc ha caído muy por debajo de la recomendación.

Esta es una de las razones por las que se discutiera oportunamente al tratar el tema de la alimentación complementaria la necesidad de incorporar alimentos con alta concentración de zinc en las papillas.

La reciente incorporación de leches fortificadas con zinc como parte del programa materno-infantil y es una medida de gran importancia en salud pública porque permite alcanzar el requerimiento en una edad en la que la incorporación de carnes y vísceras suele ser dificultosa.

Deficiencia de Zinc

Como el zinc participa en alrededor de 200 metaloenzimas universalmente distribuidas las manifestaciones de su deficiencia afectan a numerosos

órganos y sistemas. Las poblaciones más vulnerables comprenden a los niños por su rápida velocidad de crecimiento especialmente en el momento de la alimentación complementaria en donde la baja calidad de la dieta puede determinar ingesta que limitan su crecimiento. La tercera edad, en razón de la disminución de la ingesta energética, el embarazo y la lactancia por los requerimientos aumentados, los vegetarianos por la baja biodisponibilidad del zinc dietético, las personas con diarrea por el aumento de las pérdidas urinarias y con enfermedad hepática por la pérdida aumentada por vía renal son grupos en los cuales la situación nutricional de zinc puede estar comprometida.

Anexo

Aunque los primeros estudios de la esencialidad del zinc datan de 1930, no es sino hasta la década del 60 que las investigaciones de Prasad describen el cuadro clínico de la deficiencia de zinc. Como fuera mencionado, el zinc participa en alrededor de 200 metaloenzimas universalmente distribuidas por lo que es natural que las manifestaciones de su deficiencia afecten a numerosos órganos y sistemas en todo el organismo. Sin embargo, las principales manifestaciones de su carencia se observan en el compromiso de la respuesta inmunitaria. Las poblaciones más vulnerables a la deficiencia de zinc son los niños -por su rápida velocidad de crecimiento- y muy especialmente en el período de

la alimentación complementaria en donde la baja calidad de la dieta puede determinar su ingesta marginal con compromiso del crecimiento y de la respuesta inmune. La tercera edad, en razón de la disminución de la ingesta energética, el embarazo y la lactancia por los requerimientos aumentados, los vegetarianos por la baja biodisponibilidad del zinc dietético, las personas con diarrea por el aumento de las pérdidas y con enfermedad hepática por la pérdida aumentada por vía renal son grupos en los cuales la situación nutricional de zinc puede estar también comprometida.

Los signos clínicos de la deficiencia marginal de zinc comprenden una disminución de la inmunidad, de los sentidos del gusto y del olfato, ceguera nocturna, compromiso de la memoria y disminución de la espermatogénesis. La deficiencia severa de zinc se asocia con severo compromiso de la función inmunológica, infecciones frecuentes, dermatitis, diarrea y alopecia. Estas manifestaciones severas se ven solamente en casos excepcionales como en la alimentación artificial (sin zinc) o en la acrodermatitis enteropática, una rara enfermedad genética caracterizada por la incapacidad intestinal para absorber zinc.

Se ha demostrado que en poblaciones deficientes la suplementación con zinc oral disminuye a prevalencia de diarrea en un 25 a 30%⁸ y la de infecciones respiratorias en un 45%⁹. En forma similar se ha demostrado que la suplementación disminuye en una tercera parte el tiempo de convalecencia de la diarrea y del catarro de vías aéreas superiores. En los pacientes con SIDA, que cursan frecuentemente con deficiencia de zinc, se ha demostrado que su suplementación aumenta la respuesta mitogénica ante fitohemaglutinina. Todas estas evidencias son demostrativas del papel del zinc como intermediario de las respuesta de defensa del huésped en distintos niveles. El zinc promueve la integridad de la piel y mucosas (ostensiblemente dañadas en la acrodermatitis) y se ha demostrado que la deficiencia severa de zinc altera la unión en el epitelio intestinal y pulmonar. También determina linfopenia tanto de la estirpe B como T con disminución de los linfocitos en sangre periférica hasta un 50% de su concentración habitual. Además de una disminución en el número, la función linfocitaria se ve afectada entre un 5 y un 50% siendo más evidente en las células T. Como el zinc ejerce muy variadas funciones en las células desde la expresión genética hasta la estabilidad de membranas es que se han demostrado en forma experimental distintos procesos celulares involucrados en la disminución del número y de la función de los linfocitos los cuales escapan a esta publicación. Se men-

cionarán solamente que la deficiencia de zinc interferirá –entre otra funciones- con la apoptosis celular, esa forma de suicidio celular programado que se caracteriza por una disminución del tamaño celular y una dramática concentración de la cromatina con fragmentación del núcleo. Este proceso fisiológico es importante para promover el recambio y normal funcionamiento de los tejidos. Se ha demostrado en forma experimental que la deficiencia de zinc produce un aumento de la apoptosis tanto espontánea como inducida por toxinas. La atrofia fímica que caracteriza a la deficiencia severa de zinc estaría explicada por este mecanismo apoptótico.

Otra área de importancia aunque con menos evidencia experimental se refiere a la relación entre el zinc y el desarrollo infantil. Se sabe que la deficiencia severa de zinc en animales se asocia con malformaciones estructurales del cerebro como la anencefalia y la micro o hidrocefalia y con importantes cambios conductuales. Más difícil, por el carácter complejo del desarrollo en los humanos, resulta establecer la relación entre la deficiencia de zinc y la adquisición de pautas madurativas. En modelos animales se ha demostrado que los cambios conductuales en monos privados de zinc aparecen aun antes que las manifestaciones sobre el crecimiento o la disminución de los valores plasmáticos. Friel estudio en niños prematuros (<1500 gramos) que aleatoriamente recibieron un suplemento de zinc o placebo durante 5 meses después del alta. Acompañando al aumento en el crecimiento longitudinal se demostró un aumento en el coeficiente de desarrollo motor. Dos estudios controlados, uno en Guatemala y otro en India sobre niños desnutridos demuestran un mayor estado de alerta y de desarrollo motor en los niños que fueron suplementados con zinc. En un reciente estudio Castillo Durán¹⁰ demuestra en Chile que niños de bajo nivel social suplementados con zinc desde el nacimiento tuvieron menor riesgo de puntuar bajo en la escala mental del test de Bayley datos que son consistentes con un modelo similar evaluado en Pernambuco, Brasil¹¹.

Si se consideran en conjunto los estudios de intervención demuestran que los cambios en el desarrollo ocurren en los niños carenciados (de los estratos sociales más pobres) a largo plazo y mediados por el aumento de la atención y la capacidad motora. Es decir, aunque hasta el momento no se ha demostrado ningún efecto directo del zinc a nivel del SNC los cambios atencionales que su deficiencia provocan son suficientes para disminuir el desarrollo en una etapa de veloz aprendizaje como la que ocurre en los primeros años de la vida.

El Cobre

Alejandro M. O'Donnell

El cobre es un nutriente esencial para especies biológicas tan disímiles como los mamíferos y las levaduras. Su deficiencia en el humano produce alteraciones en el sistema hematopoyético, en el esqueleto, el hígado y el cerebro

La deficiencia de cobre fue identificada por primera vez en niños desnutridos en proceso de recuperación, alimentados primordialmente con leche de vaca, que tiene un muy bajo contenido de cobre. Como con todos los nutrientes, es durante los períodos de rápido crecimiento cuando las deficiencias se hacen ostensibles; por eso también los niños más pequeños son los que están en mayor riesgo de deficiencia.

La leche humana contiene un contenido bajo de cobre, y la concentración disminuye a medida que progresa la lactancia para llegar a niveles muy bajos a partir del 2do semestre. Los niños nacidos antes del término están en particular riesgo por no haber podido completar las reservas hepáticas que completa merced a la transferencia desde la madre en el último trimestre de embarazo (a razón de 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}\text{día}$). Un recién nacido de término contiene 15mg de cobre, 2/3 de los cuales se acumulan en el hígado (tan elevada como en la enfermedad de Wilson) y el resto predominantemente en el cerebro (entre las 22 semanas de gestación y las 13 postnatales la concentración de Cu en el hígado es de $51 \pm 29,3 \mu\text{g}/\text{gr}$ peso fresco; entre los 6 y los 14 meses postnatales la concentración disminuye a $5,7 \pm 2,5 \mu\text{g}/\text{gr}$. En contraste, los recién nacidos de término alcanzan los valores normales de cobre y ceruloplasmina plasmáticos después de los 6 meses de edad; los prematuros lo hacen bastante más lentamente.

Luego del nacimiento, la concentración hepática de cobre disminuye progresivamente pues la dieta es insuficiente para proveer las necesidades en una etapa de tan rápido crecimiento; además la función hepática madura, con lo que aumenta la excreción de cobre por la bilis.

El cobre, como todos los nutrientes, ingerido en cantidades elevadas puede producir cuadros tóxicos agudos o crónicos. Su excesiva ingesta se ha asociado con una forma especial de cirrosis infantil en la India y la enfermedad de Wilson es consecuencia de la acumulación de cobre en el hígado y en el cerebro.

Biodisponibilidad y absorción del cobre

El estado nutricional en cobre de la mayoría de las poblaciones pareciera normal aunque en la mayoría de las encuestas dietéticas, las ingestas son en general inferiores a las recomendaciones. La primera conclusión que pudiera inferirse es que las recomendaciones deberían ser menores. Por eso es interesante discutir la información existente sobre las fuentes alimentarias de cobre, así como los factores que influyen sobre su biodisponibilidad y por ende sobre su absorción.

Al analizar las ingestas de cobre de una comunidad o de una persona, es indispensable conocer el contenido en los alimentos que constituyen su alimentación habitual. El cobre es un mineral muy común en la corteza terrestre influyendo en el contenido de los alimentos, sean de origen animal o vegetal producidos en distintos lugares del mundo y aún en un mismo país. De allí que las tablas de composición habituales deben ser interpretadas con precaución en vista de la variabilidad del contenido en cobre de los alimentos..

El contenido en cobre de los alimentos es muy variable dependiendo de múltiples factores: del alimento en sí (de la edad del animal, época del año, características del suelo y del agua en el medio ambiente, empleo de fertilizantes, etc.) así como de su forma de elaboración y preparación culinaria. Así distintas variedades de trigo cultivadas en la misma parcela pueden contener cobre en concentraciones tres veces más o menos, siendo mayor en las partes más verdes y jóvenes de la planta. Los animales más jóvenes contienen en sus músculos más cobre que los mas viejos.

La concentración de cobre es alta en las vísceras animales, en los moluscos bivalvos, en la familia de las nueces, en algunos vegetales y en el chocolate. Es muy baja en la leche de vaca, inferior que en la leche de madre. En la leche humana, la concentración es mayor al inicio de la lactancia (0.4 a 0.6mg/l) que en la leche madura (0.2 a 0.3 mg/L). En la leche humana el cobre se asocia primordialmente con las proteínas del suero mientras que en la de vaca se asocia con la caseína.

Prácticamente todas las fórmulas infantiles son fortificadas con cobre, en niveles entre 60 y 90 $\mu\text{g}/100\text{Kcal}$ según el cuerpo normativo de referencia. Las fórmulas para prematuros contienen entre 90 a 200 $\mu\text{g}/100\text{Kcal}$.

Universalmente, algunos alimentos contienen ele-

Cuadro 10

Contenido en cobre de algunos alimentos

Leches	Calostro Humano	0,57	Frutos de mar	Ostras	0,3-16	
	Leche humana madura	0,2-0.7		Atún	0,1-1,2	
	Leche de vaca	0.1-0.8		Salmón	0,5-0,8	
	Leche en polvo descremada	0.7		Camarones	2,0-2,9	
Hígado	Vacuno	157		Trucha arco iris	0,1-3,3	
	Oveja	56		Lenguado	0,1-2,5	
Rinón	Vacuno	2,1-4,3		Bagre	1,4-2,5	
Carne (músculo)	Vacuno	0,1-1,8		Frutas	Manzanas	0,1-2,3
	Cerdo	0,1-9,1			Bananas	0,7-3,0
Cereales	Maiz	0,6-16,6			Uvas	0,7-1,5
	Trigo	3,3-36,0	Duraznos		1,1-1,4	
	Arroz	0,6-3,1	Ananá		0,9-1,0	
	Pan de trigo	2,9	Ciruelas		3,7-5,0	
	Pan de trigo integral	3,4	Naranjas	0,8-0,9		
Vegetales	Papas	0,5-16,0	Pomelos	0,3-0,6		
	Papas fritas delgadas comerciales	2,2-3,6	Nueces	Maníes	2,7-9,6	
	Batatas	0,15		Nueces	2,0-13,6	
	Zanahorias	0,4-0,6		Semillas de girasol	14,3-19,0	
	Broccoli	0,7-0,9				
	Lentejas	1,9-2,4				
	Lechuga	0,1-3,9				
	Tomates	0,1-3,4				
	Repollo	0,1-1,7				

vada concentración de cobre como hígado y riñones; también algunos cereales, las nueces y algunas pocas frutas. Otros contienen muy escasa cantidad como la leche de vaca, y también la de madre.

Una fuente potencialmente muy importante de cobre en la dieta humana es el agua, de manera especial en los niños que proporcionalmente consumen más agua que los adultos, y muy particularmente en los lactantes alimentados con fórmulas infantiles en polvo. Dado que el cobre ha reemplazado paulatinamente al plomo en las cañerías domiciliarias, cuando el agua es blanda y con pH ácido, hay transferencia de iones de cobre al agua que circula por las cañerías. Sin embargo recientemente se ha demostrado que agua estacionada por más de 12 horas en las cañerías de cobre aportan sólo 0,03mg/l, muy bajo comparado con el contenido en cobre de las fórmulas infantiles (0,4-0,6mg/l)

Poco es lo que se sabe sobre el tenor permitido de cobre en el agua potable. Una concentración mayor de 5mg/l produce un sabor amargo y cambios de color. La OMS, con fundamentos bastante endebles, ha establecido una concentración de 2mg/l como límite superior. De todas maneras, el agua puede ser una fuente importante de cobre en la alimentación humana.

Diversas encuestas alimentarias estiman la ingesta diaria de cobre en adultos en 1,0-1,5mg/día con dietas omnívoras y 2,1 a 3,9 mg/día cuando la alimentación es predominantemente con alimentos de origen vegetal. En los niños la ingesta varía entre 0,8-1,9 mg/día, contrastando con la ESADDI del FNB (USA) que es 1,5-3,0 mg/día. La discrepancia entre la recomendación del FNB (0,4-0,6 mg/día) es mayor en los lactantes 0-6 meses de edad pues cuando están alimentados al pecho, la ingesta fluctúa entre 0,08-0,16 mg/día dado que la concentración de cobre en la leche humana madura es de 0,2-0,3 mg/l.

En culturas en que la leche para alimentar a los niños es guardada en recipientes de cobre o de bronce hay liberación de cobre por ligandos de bajo peso molecular como el ácido cítrico que se une a la caseína de la leche. A esta contaminación se ha adjudicado la cirrosis que presentan niños en determinadas comunidades de la India, así como brotes epidémicos de cirrosis que han ocurrido en Bavaria (Alemania) y Austria.

La absorción de cobre de la leche materna es mejor (67-80%) que en la leche vacuna en cualquiera de sus formas (39-45%), determinada por isótopos estables del metal. La absorción de cobre en las fórmulas de soja, por su contenido en fitatos, es menor que en las fórmulas basadas en leche de vaca. La absorción de cobre es mayor en dietas ricas en proteínas animal (41%) que en las con predominio de proteína vegetal (34%); sin embargo como el contenido total de Cu en las dietas ricas en vegetales, la absorción neta era mayor en estas últimas que en las dietas con proteína de origen animal.

En los mamíferos, el cobre es absorbido desde el estómago hasta las porciones finales del intestino delgado. Por lo menos la mitad del cobre absorbido aparece en el intestino, en la bilis y es eliminado en las heces. El cobre absorbido es redistribuido en el organismo a través de la ceruloplasmina y de la albúmina. En humanos, la magnitud de la absorción está en relación inversa con la ingesta, llegando a ser tan baja como 12% de lo ingerido, a la vez que se ha estimado una absorción máxima de 65% con ingestas muy bajas. Con las dietas habituales de los países desarrollados, la absorción neta es de 30-40% de lo ingerido. Estos hechos demuestran que la absorción es el principal mecanismo regulador del metabolismo del cobre.

Durante el período de lactancia, la absorción de cobre ocurre por difusión pasiva, haciéndose evidente a medida que transcurre el tiempo, un mecanismo de transporte activo; las concentraciones plasmáticas de cobre aumentan hacia la vejez, atribuibles a una declinación en la secreción de bilis.

En animales, las sales de cobre (cloruro, sulfato, acetato, carbonato) son de muy buena absorción. El tratamiento industrial que reciben vegetales (remoción de la fibra y del germen) reducen en 40% el contenido de cobre de los cereales. Los vegetales enlatados ceden cobre al agua que los rodea. El salado para conservar alimentos torna insolubles a compuestos orgánicos de cobre que son perdi-

dos durante la cocción; la oxidación producto del contacto con el aire o de agentes oxidantes también disminuye la biodisponibilidad del cobre en los alimentos. La reacción de Maillard también afecta la biodisponibilidad por la reducción de aminoácidos libres para la formación de uniones nitrógeno-metal.

La leche humana es la que contiene mayor cantidad de cobre en relación a otras leches que los humanos emplean para su alimentación. Su biodisponibilidad se estima en 24%, y en la leche de vaca, 18%; sin embargo en los adultos, la leche de vaca y sus derivados pueden ser una fuente significativa del mineral.

La absorción y biodisponibilidad son fácilmente afectadas por diversos componentes de la dieta. La inhibición de la absorción por el zinc ha sido reconocida desde hace décadas y constituye uno de los pilares del tratamiento de la enfermedad de Wilson. Se considera que la administración de abundante zinc estimula la síntesis de metalotioneína en la mucosa intestinal que actuaría como trampa para el cobre absorbido

Elevadas dosis de compuestos ferrosos también producen inhibición de la absorción de cobre. Fórmulas infantiles fortificadas con 11mg Fe/l afectaban el balance de cobre significativamente más que otras fortificadas con 2 mg/l. Como el ácido ascórbico también afecta la absorción de Cu, la eventual deficiencia de Cu debería tenerse en cuenta en programas de fortificación y durante el tratamiento de anemias ferropénicas que no responden adecuadamente al tratamiento.

Estudios en animales han mostrado que los fitatos afectan la absorción del cobre, Sin embargo en estudios en humanos con fitato y celulosa, no se logró encontrar efecto alguno sobre la absorción del cobre, a diferencia de lo que acontece con el zinc. Es probable que los complejos Cu-fitatos que se forman a nivel del intestino sean más solubles -y por ende de más fácil absorción- que los de Zn-fitatos, que se ven profundamente afectados por el contenido de este compuesto de ácido fítico.

Es sabido que algunos aminoácidos tienden a formar complejos con cationes divalentes como Zn y Cu. Es el caso de la histidina, que favorece la absorción y transporte a través de la mucosa intestinal, lo cual ha sido demostrado en estudios de perfusión intestinal. Esta propiedad de la histidina ha sido aprovechada para la administración subcutánea de cobre en niños deficientes en el mineral,

como en el caso del síndrome de Menkes. Por el contrario, la cisteína tiene un efecto opuesto, quizás porque este aminoácido tiene un efecto facilitador sobre la absorción de Zn compitiendo con la absorción del cobre a nivel de la membrana de enterocito.

El ácido ascórbico tiene un efecto negativo sobre la absorción del cobre debido a la reducción que produce de los iones cuprosos a cúprico que son más pobremente absorbidos; también aumenta la excreción de Cu por la bilis. Este efecto inhibitorio de la vitamina C es más evidente en individuos con estado marginal en cobre. En prematuros alimentados con fórmulas fortificadas con Cu y vitamina C no se encontró ningún efecto negativo sobre el balance de cobre, aunque es sabido que los prematuros están en balance negativo por el cual el efecto podría no haberse evidenciado.

El mecanismo de absorción de cobre y su regulación a nivel del intestino no es aún bien conocido. Cuando el contenido de cobre en la dieta es bajo, la absorción tiene lugar a través de un mecanismo saturable de transporte activo; cuando está presente en abundancia, tiene lugar un mecanismo de absorción pasiva. Por otro lado, cuando el Cu en la alimentación es abundante disminuye proporcionalmente la absorción y aumentan las pérdidas endógenas.

La absorción depende de las características químicas del Cu, siendo los más absorbibles aquellos más solubles. El pH gástrico tiene un rol muy importante en la absorción. El cobre en alimentos animales se absorbe más fácilmente que en los de origen vegetal, aunque por su mayor concentración, constituyen la fuente más importante en la alimentación humana.

Aunque no es conocida la magnitud real de la interferencia que producen los fitatos en la absorción del Cu, se estima que es importante. El zinc tiene un claro efecto negativo sobre la absorción del Cu, tanto que es uno de los pilares del tratamiento de la enfermedad de Wilson; la interferencia se produce a dosis elevadas de zinc. El ácido ascórbico afecta la absorción del Cu al reducir iones cúpricos en cuprosos; ácidos orgánicos como láctico, cítrico, acético, málico favorecen la absorción al contribuir a su solubilización.

Como en el caso del hierro y del zinc, la homeostasis del Cu depende de factores como la cantidad de Cu presente en el lumen del intestino, la presencia de inhibidores y de facilitadores de la absor-

ción y del estado nutricional en Cu del individuo.

Los requerimientos de cobre

Estos requerimientos han sido establecidos (NAS-NRC, USA) en 0.4-0.6 mg/día entre 0 y 6 meses de edad, en 1-2 mg/día en niños hasta 10 años, en 1,5-2,5 mg/día en adolescentes y 1,5 a 3,0 mg/día en adultos de ambos sexos. Recientemente se estableció la ingesta Mínima Segura en 0,33-0,55 mg/día para niños de 0 a 3 meses, aumentando progresivamente hasta 1,15 mg-1,35 mg en mujeres y varones adultos, respectivamente (WHO-FAO-IAEA, 1996).

Cuadro 11

Límites inferiores (en mg/día) de los rangos seguros de ingesta de cobre (en mg de cobre/día) para cubrir los requerimientos basales y normativos

Rango de Edad (años)	Sexo	Peso estimado	Cu basal	Cu normativo
0 - 0,25	M y F	5	-	0,33 - 0,55 ^p
0,25 - 0,5	M y F	7	-	0,37 - 0,62 ^p
0,5 - 1	M y F	9	-	0,60
1 - 3	M y F	12	0,5	0,56
3 - 6	M y H	17	0,51	0,57
6 - 10	M y F	25	0,67	0,75
10 - 12	F	37	0,68	0,77
12 - 15	F	48	0,88	1,00
15 - 18	F	55	1,01	1,15
10 - 12	M	35	0,64	0,73
12 - 15	M	48	0,88	1,00
15 - 18	M	64	1,17	1,33

Los lactantes alimentados exclusivamente con leche de vaca no fortificada están en particular riesgo de deficiencia debido al bajo contenido de esta leche en Cu y a que su absorción es limitada probablemente por el contenido en caseína y fósforo.

Diagnóstico del estado nutricional en cobre

El método más simple es la determinación de cobre plasmático, que indefectiblemente estará descendido en cuadros de deficiencia marcada. Sin embargo es un pobre indicador de deficiencias marginales, lo cual ha sido confirmado en estudios

de privación experimental en humanos. Los valores dependerán de la edad de los pacientes, del sexo (más elevado en las mujeres), de la duración y de la severidad de la carencia, de las reservas iniciales de cobre, y de la magnitud de la pérdida de cobre durante la depleción.

Por otro lado se sabe que el embarazo, la terapia con estrógenos, contraceptivos orales, infecciones, inflamaciones crónicas (p.ej artritis reumatoidea), miocardiopatías dilatantes, infartos de miocardio aumentan los niveles de cobre en plasma. Inversamente, la terapia corticoidea disminuye el cobre plasmático.

Como 70-80% del cobre plasmático está asociado con la ceruloplasmina, se la emplea como indicador de estado nutricional en cobre. Sin embargo su respuesta a la deficiencia muestra que es muy variable, que está influida por las mismas causas que modifican los niveles plasmáticos de cobre y, como es un reactante de fase aguda se eleva desproporcionadamente en los cuadros infecciosos o inflamatorios.

La Zn/Cu subperóxido dismutasa (SOD) eritrocitaria es sensible a los cambios en el estado nutricional en cobre, sin ser afectada por factores hormonales o de sexo. Lamentablemente su determinación no es simple y no existe un método de referencia.

La determinación de citocromo-oxidasa plaquetaria y leucocitaria es probablemente el mejor indicador si se deja de lado la dificultad de su determinación y los amplios rangos de los valores normales. Tanto esta enzima como la SOD son mejores y más sensibles indicadores del cobre metabólicamente activo y de reservas corporales de cobre que los niveles plasmáticos del metal y de ceruloplasmina.

El síndrome de Menkes, un cuadro clínico por deficiencia de cobre de origen genético

Este cuadro clínico de deficiencia congénita de cobre se debe a un defecto en un gen en el cromosoma X que codifica una ATPasa transportadora de cobre, resultando en una absorción intestinal insuficiente para satisfacer los requerimientos del niño. El problema a nivel celular es una falla que impide la exportación del cobre desde la célula.

Las necesidades de cobre son mayores durante los primeros 12 meses de vida, con gran crecimiento y mielinización del cerebro. Los niños afectados aparentan ser normales los primeros dos meses de vida para luego aparecer progresivamente las manifestaciones clínicas de lesiones cerebrales. La supervivencia no se extiende más allá del 3° o 4° año de vida.

Cuadro 12

Manifestaciones Clínicas de la deficiencia de cobre

- **Hipocupremia**
- **Baja concentración de ceruloplasmina**
- **Anemia:** hipocrómica, normocítica o macrocítica; reticulocitos bajos, hipoferrremia.
- **Neutropenia**
- **Trombocitopenia**
- **Cambios megaloblásticos en la médula osea, vacuolización del eritroide, sideroblastos anillados.**
- **Lesiones oseas:** osteoporosis, fracturas de huesos largos, agrandamiento de las metáfisis como en el raquitismo por deficiencia de vitamina D, con formación de espículas, neoformación osea subperióstica.
- **Hipotonía**
- **Alteraciones en capacidad fagocítica de los neutrófilos**
- **Predisposición a las infecciones**
- **Menor tolerancia a la glucosa**
- **Elevación del colesterol, de la LDL y disminución de la HDL**
- **Anormalidades no características en el electrocardiograma.**
- **Hipopigmentación del cabello**

El síndrome de Menkes (SDM) fue descrito por primera vez por el Dr Danks, de Australia, a quien el tipo de cabello de unos niños con SDM le hizo recordar a la lana de las ovejas afectadas por el síndrome de deficiencia prenatal de cobre antes mencionado. En esos niños midió las concentraciones de cobre plasmático y ceruloplasmina, encontrándolos extremadamente bajos.

Se estima que su incidencia es de 1:100.000 a 1:250.000 nacimientos; como el gen afectado está en el cromosoma X, el cuadro clásico afecta a varones que a los 2-3 meses de edad comienzan a perder las pautas madurativas alcanzadas, iniciando convulsiones, hipotonía y retraso del crecimiento. El cabello es muy típico, corto, grueso, áspero y retorcido haciendo recordar a la viruta de acero que se emplea para lustrar pisos (*pili torti*); las cejas tienen un aspecto similar. Suele tener colores peculiares como blanco, gris o plateado.

Tienen una *facies* bastante peculiar con mejillas prominentes y orejas grandes, paladar ojival y pobre dentición. Suelen tener hernias inguinales y umbilicales y *pectus excavatum*. El deterioro neurológico es franco, con hipotonía troncal y cervical marcada. Existe hipertonia e hiperreflexia en los miembros. Llanto y succión conservadas, pérdida de la fijación de la mirada con audición conservada. La resonancia magnética nuclear muestra alteraciones de la sustancia blanca por defectos de la mielinización, atrofia cortical con dilatación ventricular, e hiperflexuosidad de las arterias cerebrales; los EEG muestran alteraciones sin características especiales.

Casi todos los niños presentan divertículos vesicales, así como severas alteraciones en los huesos craneanos y en los de las extremidades y de las costillas (rosario costal y fracturas).

Clínicamente es muy difícil el diagnóstico precoz ya que las características del síndrome se van estableciendo con el transcurso de los meses. En estos pacientes el nacimiento prematuro, hipotermia, hipoglucemia, cefalohematomas e ictericia persistente son más frecuentes que entre los recién nacidos normales. El cabello no tiene -ni aun microscópicamente- en el primer mes las características típicas del síndrome; sí puede haber tempranamente las decoloraciones a las que hiciéramos antes mención.

El diagnóstico temprano se perturba más aun pues los niveles de cobre plasmático y de ceruloplasmina son bajos en los recién nacidos sanos. Probable-

mente el estudio más útil sea la determinación de catecolaminas -aun en sangre de cordón- que en los niños con el síndrome está anormalmente disminuida; la causa es la baja actividad de la dopamina -b-hidroxilasa, cuproenzima que es fundamental en la síntesis de las catecolaminas.

El tratamiento de estos niños es en extremo desalentador, muriendo la casi totalidad de ellos antes de los tres años. No existe aun tratamiento pues si bien existe un componente de malabsorción del cobre a nivel intestinal, que podría ser reemplazado por la vía parenteral, el segundo componente es la exportación del cobre desde las células con lo que el escaso cobre que pudiera absorberse queda bloqueado no sólo en las células intestinales sino también en todas las células del organismo. Los intentos realizados con la administración temprana de cobre histidina por vía parenteral no han producido resultados aceptables. El recurso será quizás la terapia génica una vez que se conozcan mejor los mecanismos moleculares del transporte de cobre a través de las membranas celulares.

Cobre y Enfermedad cardiovascular

Hace muchos años se sospechó que la deficiencia de cobre era responsable en una enfermedad de los bovinos, llamada "Falling disease" en que característicamente las vacas -los toros menos- caían como fulminadas mientras se las llevaba a los tambos o durante el ordeño. La enfermedad tenía carácter estacional y ocurría en determinadas regiones y en otras no; los animales presentaban anemias severas que no respondía adecuadamente a la administración de hierro. La mortalidad podía causar la muerte de 5 a 40% de los rodeos, representando un serio problema económico. En los animales muertos característicamente se encontraban lesiones cardíacas -fibrosis, dilatación miocárdica, áreas isquémicas, ruptura de los músculos papilares- y hematomas intramurales en las principales arterias con áreas de disección de la pared, y grandes aneurismas de aorta y carótidas. Se encontró en todos los animales niveles plasmáticos muy bajos de cobre y también en los tejidos. La suplementación con cobre suprimió esta enfermedad de los bovinos.

Las lesiones halladas en las vacas han sido reproducidas en animales de experimentación -ratas y credos- hechos deficientes en cobre con dietas pobres en el mineral.

En los humanos, numerosos estudios señalan relación entre cobre y enfermedad cardiovascular. En

autopsias de pacientes fallecidos por accidentes isquémicos se encontró bajo contenido de cobre en el miocardio. Al comparar áreas no isquémicas de pacientes fallecidos por infartos de miocardio con corazones de individuos fallecidos por otras causas, los infartados tenían niveles significativamente más bajo de cobre en el tejido miocárdico. También se ha encontrado relación entre cobre en leucocitos y permeabilidad de arterias coronarias. Se han encontrado correlaciones significativas entre actividad de Zn-Cu/SOD y lisil-oxidasa y patología cardíaca y vascular. Ambas enzimas tienen actividad antioxidante y la lisil-oxidasa es fundamental para el correcto *cross-linking* del colágeno y elastina, que es básico para la integridad de la pared arterial así como para cualquier tejido de sostén.

En animales de experimentación hechos deficientes en cobre, sistemáticamente se han demostrado elevaciones del colesterol total y de la fracción LDL. En humanos se ha evidenciado en personas

que por diversas razones ingieren elevadas dosis de zinc, que como se ha mencionado, interfiere con la absorción del cobre, demostrándose reducciones al eliminar las megadosis de zinc y dar suplementos de cobre.

Las asociaciones mencionadas, si bien no indican una relación causal directa entre la deficiencia de cobre y la enfermedad, con seguridad evidencian que la deficiencia de cobre es un otro factor de riesgo en enfermedades degenerativas cardiovasculares de etiología multifactorial.

Efectos de la deficiencia de cobre durante el embarazo

Se considera que en el humano 50% de los huevos fecundados no llegan a implantarse, y de los que se implantan, 30% no llegan al término. 3 a 5% de los neonatos tienen por lo menos una malformación congénita grave, y en los países desarrollados 10 de cada mil niños que nacen mueren antes de

Cuadro 12

Enfermedades en las que la deficiencia de cobre debe ser sospechada

- **Síndromes de malabsorción** (Enfermedad celíaca, sprue tropical y no tropical, fibrosis quística, síndrome de intestino corto, pancreatitis crónica, enfermedad de Crohn)
- **Niños con diarreas severas y recurrentes**
- **Individuos con pérdidas biliares importantes** (fístulas intestinales altas, resecciones del intestino delgado distal)
- **Dosis farmacológicas de zinc durante tiempo prolongado, habitualmente por iatrogenia.**
- **Tratamiento con penicilamina.**
- **Dosis elevadas de alcalis.**
- **Dosis elevadas de hierro o ácido ascòrbico** (interferencia con la absorción).
- **Realimentación de desnutridos con leche de vaca.**
- **Recien nacidos de bajo peso, en especial pretérmino.**
- **Alimentación parenteral con inadecuada provisión de Cu**
- **Biodisponibilidad baja del Cu en la alimentación: Zn,Fe, vitaminaC, caseinatos, fósforo, fibra.**
- **Dexametasona en prematuros.**
- **Grandes quemados** (pérdidas cutáneas).
- **Síndrome nefrótico** (pérdidas urinarias de ceruloplasmina).
- **Dialisis peritoneal ambulatoria continua** (pérdida de ceruloplasmina).
- **Alcoholismo.**
- **Suplementación con hierro en los prematuros** (medida la situación nutricional en Cu por superoxidodismutasa -SOD-eritrocitaria).
- **Suplementación con hierro en la embarazada, particularmente cuando se trata a embarazadas anémicas, o sea con altas dosis de hierro.**
- **Suplementación con zinc a la embarazada.**
- **Dietas ricas en fructosa** (interferencia en la absorción).
- **Diabetes mellitus.**

cumplir el primer año de vida, siendo la mitad de estas muertes atribuibles a prematuridad extrema, bajo peso de nacimiento y malformaciones congénitas.

Aunque en la mayoría de los casos la causa de estas patologías no están dilucidadas, existen evidencias crecientes respecto a la importancia de la nutrición durante el período embrionario y fetal; ejemplos son la deficiencia de yodo, de zinc, de hierro, de folatos, de vitaminas D y de vitamina A, así como los de la desnutrición proteínico-energética materna severa en diversas etapas de la gestación.

Aunque la información proveniente de humanos es muy escasa, es interesante la extrapolación con una enfermedad que afecta a los ovinos en varios países del mundo (ataxia enzootica), caracterizada por una parálisis espástica de los miembros posteriores, severa incoordinación y anemia severa, falla de crecimiento, con disminución del contenido tisular de cobre, hipotrofia cerebral, circunvoluciones planas e hipomielinización. Este cuadro se previene con suplementos de cobre administrados antes o durante la preñez. Cuadros clínicos semejantes se han producido en animales de experimentación con madres hechas deficientes en cobre. Se desconoce el mecanismo por el cual la deficiencia de cobre produce estas alteraciones en los fetos. Una es que se ha encontrado menor actividad en el cerebro de la enzima citocromo-oxidasa (que contiene cobre), una de cuyas consecuencias es la inadecuada producción de ATP.

La Cu/Zn superoxidodismutasa (SOD) tiene un efecto antioxidante muy importante y está muy disminuida en la deficiencia de cobre. Se relaciona esta menor actividad con la peroxidación de lípidos y de proteínas y como una respuesta de tipo adaptativa la síntesis de lípidos cerebrales viraría hacia ácidos grasos más saturados, con consecuencias importantes sobre su desarrollo y función.

Varias otras cuproenzimas cerebrales son afectadas por la deficiencia de cobre. Además se ha demostrado que tanto la SOD como la peptidilglicina monooxigenasa cerebral pueden persistir disminuidas en su actividad durante mucho tiempo después de que la deficiencia de cobre se haya resuelto. Es coherente considerar entonces que las alteraciones metabólicas cerebrales inducidas por la deficiencia prenatal de cobre pueden tener consecuencias conductuales y madurativas graves sobre los recién nacidos afectados. Por otro lado, es conocido que compuestos de cobre tienen pro-

iedades angiogénicas; en la deficiencia prenatal de cobre una angiogénesis alterada podría ser causa de las dismorfias cerebrales encontradas.

Los fetos y neonatos de hembras deficientes en cobre presentan muy obvias alteraciones del tejido conectivo, en especial en las arterias que tienen muy bajo contenido en elastina que además carece de la disposición fibrilar de los animales normales. Se considera que estas alteraciones se deben a la deficiencia de lisil-lisina, cuproenzima que es esencial para iniciar el *cross-linking*, esencial para la estabilidad del tejido conectivo. A la deficiencia de esta misma enzima y a su rol en la síntesis de un colágeno normal pueden atribuirse las manifestaciones óseas de la deficiencia a las que en otro lugar se hacen mención.

En los fetos de madres deficientes en Cu se han encontrado pulmones hipoplásicos, con arquitectura del tejido de sostén muy afectada hipoplásica y también escaso surfactante pulmonar.

En la enfermedad por deficiencia prenatal de cobre que afecta a los caprinos, dos hechos trascendentes merecen ser destacados. Uno, que distintas razas tienen diferente susceptibilidad a padecerla lo cual habla de un obvio componente genético. La segunda es que las madres de los neonatos afectados no muestran ningún signo de deficiencia del mineral.

Si bien se han descrito deficiencias bioquímicas de Cu en variadas patologías obstétricas y neonatales, no existe un cuadro neonatal definido que pueda atribuirse exclusivamente a la deficiencia del mineral. Sin embargo las evidencias experimentales son concluyentes como para que el estado nutricional en cobre de las mujeres en edad fértil y de las embarazadas deba ser tenido seriamente en cuenta.

Cuadros clínicos que predisponen al exceso de cobre

Aunque no se plantea como que la excesiva concentración plasmática y tisular de cobre en diversas entidades patológicas sea la causa de las mismas, lo cierto es que en varias enfermedades se pueden encontrar indicios de exceso de cobre en los pacientes.

Una de ellas es la enfermedad de Parkinson, en la que en plasma y líquido cefalorraquídeo se encuentran concentraciones sistemáticamente elevadas de cobre. Otro tanto ocurre en la Diabetes Tipos I y II cuando cursan con complicaciones co-

mo retinopatía, hipertensión, patología microvascular, o las tres en conjunto; el exceso de cobre se debería a una alteración de la absorción a nivel del ribete en cepillo de la mucosa intestinal.

Otro grupo de enfermedades son aquellas en las que existe obstrucción del flujo biliar pues la bilis es la vía principal de excreción del cobre (y también del manganeso). Estas son la cirrosis biliar primaria, la atresia biliar extrahepática, las hepatitis neonatales, los quistes del colédoco, el síndrome de escasez de canalículos biliares (síndrome de Alagülle), y en la colestasis que ocurre en ocasiones durante la alimentación parenteral prolongada en niños pequeños. La importancia que podría tener el exceso de cobre en el curso de las enfermedades antedichas es desconocida.

Cirrosis y toxicosis cúprica

En determinadas áreas del mundo se producen casos de exposición crónica a elevadas ingestas de cobre con consecuencias para la salud infantil. En la India se ha asociado una forma de cirrosis infantil –la cuarta causa de mortalidad infantil hasta 1970- con elevadas ingestas de cobre; los casos se producen en familias que hierven y conservan la leche para los niños en recipientes de cobre o bronce, que como se menciona en otro lugar de este documento, ceden iones de cobre a la leche. En estos casos se ha estimado que la ingesta cotidiana de cobre puede llegar a $930 \pm 36 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ –20 veces lo que recibiría un niño alimentado al pecho-, valor suficiente como para producir daño hepático aún sin tener anomalías genéticas del metabolismo del cobre. La enfermedad se inicia entre los 6 meses y los 5 años, con un promedio de inicio a los 18 meses de edad.

En el Tirol Austríaco y en Bavaria (Alemania) se han descrito más de 500 casos de cirrosis infantil en familias que también empleaban recipientes de cobre o bronce para almacenar la leche. Los niños pertenecían a familias de un origen común, siguiendo la ocurrencia de los casos un patrón recesivo mendeliano. La eliminación de los mencionados recipientes evitó la aparición de nuevos casos.

Casos esporádicos se han descrito en variados lugares del mundo, relacionándose con elevadas ingestas de cobre, cuya fuente demostrada fue en ocasiones el agua potable. Sin embargo, el hecho que aparecieran en familias con alta consanguinidad, que los varones fueran los más afectados, y el hecho que en algunos de los niños no se pudiese encontrar la fuente de cobre, sugiere una susceptibilidad genética.

Enfermedad de Wilson

Esta enfermedad es demostrativa de los graves efectos tóxicos del cobre sobre el hígado y el sistema nervioso central. Es producida por la presencia en el cromosoma 13 de un gen disfuncional (ATP7B o WD). Se transmite por carácter recesivo y su incidencia se estima en 1:30.000 recién nacidos vivos; la frecuencia de portadores heterocigotas, asintomáticos es de 1:90. El defecto fisiopatológico es la inadecuada excreción de cobre por la bilis, resultando en la acumulación del metal en diversos órganos; además los valores disminuidos de cobre plasmático se deben a una falla en la incorporación en la forma apo- de la ceruloplasmina previa a su liberación en el suero.

El cuadro clínico difícilmente se manifiesta antes de los 5 años de vida, y resulta de la deposición de cobre en el hígado, cerebro, córnea y riñones. A pesar de la elevada concentración de cobre en los mencionados tejidos, la cupremia y la cerulaminemia son bajas, con elevada eliminación de cobre en la orina. El anillo de Kayser-Fleischer en la córnea es muy característico y fácil de diagnosticar con la lámpara de hendidura. El deterioro de la función hepática es progresivo, con severa lesión parenquimatosa; las lesiones neurológicas se suman a otras de índole psiquiátrica. En los huesos largos se pueden observar bandas parecidas a las de la detención del crecimiento en niños desnutridos después de la recuperación.

En razón que el tratamiento y profilaxis de la enfermedad de Wilson (EW), se deberá tener en consideración un diagnóstico precoz en hermanos de un paciente afectado (riesgo 1:4); hijos de un progenitor afectado (riesgo 1:180); hallazgo en una rutina de una ceruloplasmina $<200\text{mg}/\text{l}$; individuos que excreten $<100\mu\text{g cu}/24\text{hs}$ en la orina; persiste elevación de las transaminasas; deterioro neurológico inexplicable; deterioro del desempeño escolar en niños. La confirmación vendrá por la biopsia de hígado para medir la concentración de Cu en el tejido hepático (normal $20\text{-}50\mu\text{g}/\text{g}$ peso húmedo vs >200 en EW).

El tratamiento, de por vida, y estricto, consiste en dietas de muy bajo contenido en cobre –de no demasiada utilidad-, en la administración de elevadas dosis de zinc por vía oral (habitualmente $40\text{-}50\text{mg}/\text{día}$ de Zn elemental, llegando hasta 150 mg antes de las comidas) para disminuir la absorción del cobre y en la administración de D-penicilamina, un eficiente quelante del cobre y de otros metales. También se ha empleado BAL y tetrahidromolibdato con la misma finalidad.

Referencias Zinc

- 1 Cousins RJ, Leinart AS: Tissue-specific regulation of zinc metabolism and metallo thionein genes by interleukine. I FASEB J 1988;2:288.
- 2 Brown KH, Peersoin JM, Allen LH. Effect of zinc supplementation on children's growth: a meta-analysis of intervention trials. Bibl Nutr Dieta 1988;54:76.
- 3 WHO/FAO/IAEA Trace elements in human nutrition and health. WHO, Genova 1996.
- 4 Rovirosa A Zinc como limitante del crecimiento. Com-paración de alimentos utilizados en la dieta argentina. Comunicación personal, informe preliminar beca de investigación. Fundación Mosoteguy año 2000.
- 5 CESNI Proyecto Tierra del Fuego.
- 6 Hambidge KM, Casey CE, krebs NF: Zinc en Mertz (Eds) Trace elements in human and animal nutrition. 5th ed Academic Press, London 1988.
- 7 Who Complementary feeding of young children in developing countries: a review of current scientific knowledge. WHO, Geneve, 1998.
- 8 Sazawal S, Black R, Jalla S y col.: Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. N Eng J Med 1995;333:839,
- 9 Ruel M, Rivera J Santizo m y col.: Impact of zinc supplementation on morbidity from diarrhea and respiratory infections among rural Guatemalan children. Pediatrics 1997;99:808,
- 10 Sazawal S, Black R, Jalla S y col.: Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and pre-school children: a double blind controlled trial. Pediatrics 1998;102:1
- 11 Castillo Durán C, Perales C, Hertramph E y col.: effect of zinc supplementation on development and growth of chilean infants. J Pediatr 2001;138:229,
- 12 Ashworth A, Morris S, Lira P y col.: Zinc supplementation, mental development and behavior in low birth weight term infants in northeast Brazil. Eur J Clin Nutr 1998;52:223,

Bibliografía

- Cordano A" Clinical manifestations of copper deficiency in infants and children. Am J Clin Nutr 1996;10121016 (S).
- Danks DM: Copper Deficiency in Humans. Annu Rev Nutr 1988;8: 235-570.
- Lonnerdal B: Copper nutrition during infancy and childhood. Am J Clin Nutr 1998;67:1046-1053 (S).
- Lonnerdal B, Uauy R: Genetic and Environmental Determinants of Copper Metabolism. Am J Clin Nutr 1996;67;5 (S).
- Muller T, Muller W, Feichtinger H: Endemic Tyrolean Cirrhosis: An ecogenetic disorder. Lancet 1996;2347:877-880.
- National Research Council: Recommended Dietary Allowances. 10th Ed. Washington DC. National Academy Press. 1989.
- Olivares M, Araya M, Uauy R: Copper homeostasis in infant nutrition. J Ped gastroenterol Nutr 2000; 31: 102-111.
- Pennington JT, CallowayD: Copper content of foods. J Am Diet Assoc 1973;63:143-153.
- Tanner MS, Katarjian AH, Bhav SA, Pandit AN: Early introduction of copper-contaminated animal milk as possible cause of Indian childhood cirrhosis. Lancet 1996;347:877-80.
- WHO/FAO/IAEA: Trace elements in human nutrition and health. Genova. WHO.1996:123:143.
- Klevay LM: Trace elements, atherosclerosis, and abdominal aneurysms. Ann.NY Acad.Merd 1996;800Ñ239-242.
- Bennetts HW, Beck AB, Harley R: The pathogenesis of "falling Disease". Studies on copper deficiency in cattle. Aust Vet J 1948;24:237-244.
- Klevay LM: Ischemic heart disease: towards a unified theory. In Role of Copper in lipid Metabolism (Kies c, ed). 197-208. Plenum Press New York NY. 1990.
- Penttilaa o. Neuvonen P, Himbreg J et al: Auricular cation concentrations in certain heart diseases in man. Trace Elem Med 1986;3:47-51.